

На правах рукописи



ХОАНГ ТХИ ЛИЕН

**СИНТЕЗ И СТРОЕНИЕ НОВЫХ БИС-ТИОЭФИРОВ,
СЕРОСОДЕРЖАЩИХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ И
ТИАМАКРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ НА ОСНОВЕ
3,4-ДИГАЛОГЕН-2(5H)-ФУРАНОНОВ И ДИТИОЛОВ**

02.00.03 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Казань – 2016

Работа выполнена на кафедре органической химии Химического института им. А.М. Бутлерова Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет»

Научный руководитель:

Курбангалиева Альмира Рафаэловна
кандидат химических наук, доцент

Официальные оппоненты:

Семенов Вячеслав Энгельсович
доктор химических наук, доцент, заведующий лабораторией химии нуклеотидных оснований ФГБУН «Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова» КазНЦ РАН

Старцева Валерия Андреевна
кандидат химических наук, доцент кафедры общей и органической химии ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет»

Ведущая организация:

ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского»

Защита диссертации состоится «30» июня 2016 г. в 10 часов 00 мин. на заседании диссертационного совета Д 212.081.30 по химическим наукам при ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» по адресу: 420008, г. Казань, ул. Кремлевская, 18, Химический институт им. А.М. Бутлерова, Бутлеровская аудитория.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке им. Н.И. Лобачевского ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», <http://www.kpfu.ru>.

Отзывы на автореферат в двух экземплярах просим отправлять по адресу: 420008, г. Казань, ул. Кремлевская, 18, Казанский (Приволжский) федеральный университет, отдел аттестации научно-педагогических кадров.

Автореферат разослан « 5 » мая 2016 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета Д 212.081.30,
кандидат химических наук

Якимова Людмила Сергеевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. В настоящее время химия гетероциклических соединений развивается весьма интенсивно, что обусловлено огромными возможностями их использования не только в химической практике, но и в биологии, медицине, сельском хозяйстве, различных отраслях промышленности. Большой интерес к химии 2(5*H*)-фуранонов обусловлен тем, что многие представители данного класса пятичленных кислородсодержащих гетероциклов проявляют широкий спектр практически полезных свойств, востребованы в органическом синтезе, их фрагменты входят в состав различных природных и синтетических биологически активных веществ. Среди соединений, содержащих ненасыщенный γ -лактонный цикл, обнаружены вещества, обладающие противовоспалительной, антибактериальной, противогрибковой, противоопухолевой и другими видами биологической активности. 3,4-Дигалогенопроизводные 2(5*H*)-фуранона благодаря их доступности, наличию целого ряда различных реакционных центров, высокой и множественной реакционной способности привлекают внимание исследователей в качестве исходных и промежуточных соединений в синтезе различных функционализированных производных 2(5*H*)-фуранона и новых классов гетероциклических соединений, обладающих биологической значимостью и другими практически полезными свойствами.

К настоящему времени достаточно подробно изучены реакции различных производных 2(5*H*)-фуранона с азот-, кислород-, серо-, углерод- и фосфорсодержащими нуклеофильными реагентами. Что касается *S,S*-бинуклеофильных реагентов, от которых можно ожидать синтетической новизны за счет участия в реакциях обеих функциональных групп, ранее был использован лишь этан-1,2-дитиол. Систематического исследования реакционной способности 3,4-дигалогенопроизводных 2(5*H*)-фуранона по отношению к различным дитиолам не проводилось. В литературе также отсутствовали сведения о серосодержащих макрогетероциклических соединениях, созданных на базе производных 2(5*H*)-фуранона, которые являются перспективными объектами в плане обнаружения новых биологически активных, комплексообразующих и экстракционных свойств.

Целью настоящей работы явилась разработка подходов к синтезу новых бис-тиоэфиров, серосодержащих гетероциклов и тиамacroциклических соединений на основе 3,4-дигалоген-2(5*H*)-фуранонов и дитиолов, а также изучение строения новых тиопроизводных 2(5*H*)-фуранонового ряда.

Для достижения поставленных целей были сформулированы и решены следующие основные задачи:

- разработка способов синтеза новых серосодержащих производных разного структурного типа на базе 3,4-дигалоген-2(5*H*)-фуранонов и *S,S*-бинуклеофильных реагентов;
- установление регионаправленности реакций 3,4-дигалоген-2(5*H*)-фуранонов, содержащих галогеналкокси-заместитель у атома углерода C^5 γ -лактонного цикла, с тиолами и дитиолами в условиях основного катализа;
- сравнительное изучение реакционной способности 5-гидрокси- и 5-алкокси-3,4-дихлор-2(5*H*)-фуранонов по отношению к различным дитиолам;
- разработка подходов к синтезу серосодержащих макроциклических соединений, несущих 2(5*H*)-фураноновый фрагмент;
- исследование особенностей кристаллизации диастереомерных смесей бис-тиоэфиров и тиамacroциклов на базе 2(5*H*)-фуранонов.

Научная новизна полученных результатов состоит в следующем:

- Впервые установлено, что реакции 3,4-дигалоген-2(5*H*)-фуранонов, содержащих галогеналкокси-заместитель у атома углерода C⁵, с тиолами и дитиолами в присутствии триэтиламина протекают высоко региоселективно с замещением атома галогена у атома углерода C⁴ γ -лактонного цикла;
- Разработаны способы синтеза новых продуктов тиилирования различного структурного типа (тиоэфиры, тиолы, *бис*-тиоэфиры, сернистые би- и трициклические спиро- и конденсированные соединения) на базе 3,4-дигалоген-2(5*H*)-фуранонов;
- Впервые синтезированы и охарактеризованы методом РСА серосодержащие макроциклические соединения разного состава и строения, несущие ненасыщенный γ -лактонный фрагмент, в том числе в диастереомерно чистом виде;
- Впервые обнаружена реакция перетилирования для *бис*-тиоэфиров 2(5*H*)-фуранона, протекающая в среде диметилформамида в присутствии карбоната цезия;
- Изучена кристаллизация диастереомерных смесей *бис*-тиоэфиров на основе 1,2- и 1,3-фенилендиметантиолов, для трех соединений выявлен редкий случай образования сокристаллов диастереомеров при их кристаллизации.

Теоретическая и практическая значимость. Предложены способы синтеза серосодержащих соединений различного структурного типа на базе 3,4-дигалоген-2(5*H*)-фуранонов: тиолов, тиоэфиров, *бис*-тиоэфиров, би- и трициклических спиро- и конденсированных соединений, а также первых представителей оксатиамакроциклов, содержащих фрагмент 2(5*H*)-фуранона, представляющих интерес в качестве исходных и промежуточных соединений для получения веществ с практически полезными свойствами. Биоскрининговые исследования ряда синтезированных 2(5*H*)-фуранонов показали, что они ингибируют рост и подавляют процесс образования биопленок клетками *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, что делает их перспективными объектами для дальнейших разработок антибактериальных лекарственных средств. Полученные в работе новые серосодержащие макрогетероциклические соединения представляют интерес с точки зрения изучения комплексообразующих и экстракционных свойств.

Методология и методы исследования. Для синтеза новых серосодержащих производных 2(5*H*)-фуранона применены методы тиилирования в условиях кислотного и основного катализа (триэтиламин, водный раствор гидроксида калия, карбонат цезия), использован широкий набор классических методов органического синтеза и выделения целевых продуктов реакций. С помощью методов препаративной колоночной хроматографии, дробной перекристаллизации в ряде случаев разделены сложные реакционные смеси и индивидуализированы не только основные, но и минорные продукты реакций, а также выделены в чистом виде конфигурационные изомеры ряда новых серосодержащих производных 2(5*H*)-фуранона. Автором использованы современные методы установления структуры и состава синтезированных впервые гетероциклических соединений: спектроскопия ИК, ЯМР ¹H, ¹³C, HSQC, хромато-масс-спектрометрия высокого разрешения. Молекулярная и кристаллическая структура 31 новых тиопроизводных охарактеризована методом рентгеноструктурного анализа.

Положения, выносимые на защиту:

- Региоселективное замещение атома галогена у атома углерода C⁴ лактонного цикла в реакциях три- и тетрагалогенпроизводных 2(5*H*)-фуранона с 4-метилтиофенолом, 2-меркаптоэтанолом, этан-1,2-дитиолом и пропан-1,3-дитиолом в условиях основного катализа;
- Методики синтеза *бис*-тиоэфиров 2(5*H*)-фуранонового ряда, в молекулах которых два γ -лактонных цикла соединены по атома углерода C⁴ или C⁵ посредством фрагментов различных дитиолов;

- Реакции перетилирования *бис*-тиоэфиров 2(5*H*)-фуранона, приводящие к получению би- и трициклических конденсированных *S,O*-гетероциклов;
- Методы синтеза серосодержащих тиамакроциклических соединений разного состава и строения, несущих фрагмент 2(5*H*)-фуранона;
- Образование новых тиолированных продуктов ациклического строения, тиолов и спироциклических соединений в реакциях 3,4-дигалоген-2(5*H*)-фуранонов с дитиолами в условиях основного или кислотного катализа;
- Установление тонкой структуры продуктов реакций тиолирования 3,4-дигалоген-2(5*H*)-фуранонов на основании комплексного исследования синтезированных соединений методами спектроскопии ИК, ЯМР ^1H и ^{13}C , хромато-масс-спектрометрии и рентгеноструктурного анализа.

Степень достоверности результатов. Достоверность представленных в работе научных результатов подтверждается использованием комплекса современных физико-химических методов анализа для установления структуры (спектроскопия ИК, ЯМР ^1H , ^{13}C , HSQC, метод PCA) и состава (элементный анализ, хромато-масс-спектрометрия высокого разрешения) всех новых синтезированных соединений.

Апробация работы. Основные результаты диссертационной работы докладывались и обсуждались на следующих конференциях: III Международной научной конференции "Новые направления в химии гетероциклических соединений" (Пятигорск, 2013 г.), III Всероссийской научной конференции (с международным участием) "Успехи синтеза и комплексообразования" (Москва, 2014 г.), Уральском научном форуме "Современные проблемы органической химии" (Екатеринбург, 2014 г.), Всероссийской школе-конференции студентов, аспирантов и молодых ученых "Материалы и технологии XXI века" (Казань, 2014 г.), Всероссийской молодежной научной школе-конференции "Актуальные проблемы органической химии" (пос. Шерегеш, Кемеровская область, 2015 г.), Международном конгрессе по гетероциклической химии «КОСТ–2015» (Москва, 2015 г.), IV Всероссийской конференции по органической химии (Москва, 2015 г.).

Публикации. По материалам диссертационной работы опубликовано 4 статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК, и тезисы 9 докладов в материалах международных и всероссийских конференций.

Личный вклад автора заключается в поиске и анализе литературных данных по реакциям тиолирования производных 2(5*H*)-фуранона и общим методам получения тиамакроциклических соединений, обобщённых в литературном обзоре диссертации, планировании, осуществлении экспериментальной работы и анализе данных спектральных методов для установления структуры новых синтезированных соединений, а также обобщении полученных результатов. Все результаты, включенные в диссертацию, получены автором лично, либо при его непосредственном участии. Рентгеноструктурный анализ выполнен к.х.н., н.с. ИОФХ им. А.Е. Арбузова КазНЦ РАН О.А. Лодочниковой. Биологические исследования проведены научной группой к.б.н., доцента кафедры генетики Института фундаментальной медицины и биологии КФУ А.Р. Каюмова.

Объем и структура работы. Диссертационная работа изложена на 159 страницах машинописного текста, содержит 28 схем, 22 рисунка и 1 таблицу. Она состоит из введения, трех глав, основных результатов и выводов, списка цитируемой литературы из 181 наименования и одного Приложения.

В первой главе представлен обзор литературных данных по реакционной способности различных производных 2(5*H*)-фуранона по отношению к кислород- и серосодержащим моно- и бинуклеофильным реагентам, а также по общим методам

получения тиамacroциклических соединений. Во второй главе приведены результаты собственных исследований реакций 3,4-дигалоген-2(5*H*)-фуранонов с различными дитиолами в условиях кислотного и основного катализа, а также методов синтеза серосодержащих макрогетероциклических соединений, несущих 2(5*H*)-фураноновый фрагмент. Экспериментальная часть, включающая описание проведенных синтезов и спектральных исследований, приведена в третьей главе диссертации.

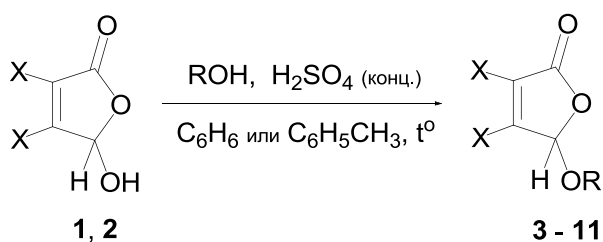
Автор выражает искреннюю благодарность своему научному руководителю - Курбангалиевой Альмире Рафаэловне за всестороннюю поддержку и большую помощь в написании диссертационной работы, Чмутовой Галине Алексеевне за понимание, поддержку и помощь при подготовке к кандидатскому экзамену по органической химии, Бердникову Евгению Александровичу за ценные советы по расшифровке спектров ЯМР, Лодочниковой Ольге Александровне за выполнение рентгеноструктурного анализа синтезированных соединений, Латыповой Лилии Зиннуровне за регистрацию спектров ЯМР, студентам Хазиеву Раилу Маратовичу, Кузьмичевой Маргарите Юрьевне и Зариповой Айгуль Рамильевне за активное участие в работе. Отдельную благодарность автор выражает правительству Социалистической Республики Вьетнам за предоставленную стипендию и возможность обучаться в Казанском федеральном университете.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1 Синтез 5-алкоксипроизводных 3,4-дигалоген-2(5*H*)-фуранонов

В качестве исходных соединений в данной работе были выбраны следующие 3,4-дигалоген-2(5*H*)-фураноны: коммерчески доступные мукохлорная кислота **1** и мукобромная кислота **2**, а также их 5-алкоксипроизводные **3–11**, которые получали при взаимодействии 5-гидрокси-2(5*H*)-фуранонов **1** и **2** с соответствующими спиртами в условиях кислотного катализа (схема 1). Реакции проводили при длительном кипячении реагентов в бензоле или толуоле в присутствии каталитических количеств концентрированной серной кислоты. Соединения **3–8** получены по известным методикам, фураноны **9–11** синтезированы впервые.

Схема 1



X = Cl **1**; X = Br **2**;

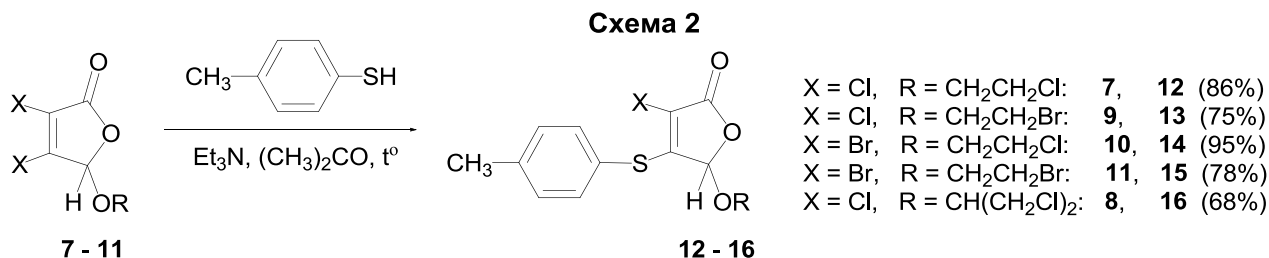
X = Cl: R = CH₃ **3** (85%),
C₂H₅ **5** (76%), (CH₂)₃CH₃ **6** (46%),
CH₂CH₂Cl **7** (83%), CH(CH₂Cl)₂ **8** (66%),
CH₂CH₂Br **9** (76%);

X = Br: R = CH₃ **4** (89%),
CH₂CH₂Cl **10** (83%), CH₂CH₂Br **11** (77%)

2 Реакции три- и тетрагалогенпроизводных 2(5*H*)-фуранона с 4-метилтиофенолом и 2-меркаптоэтанолам

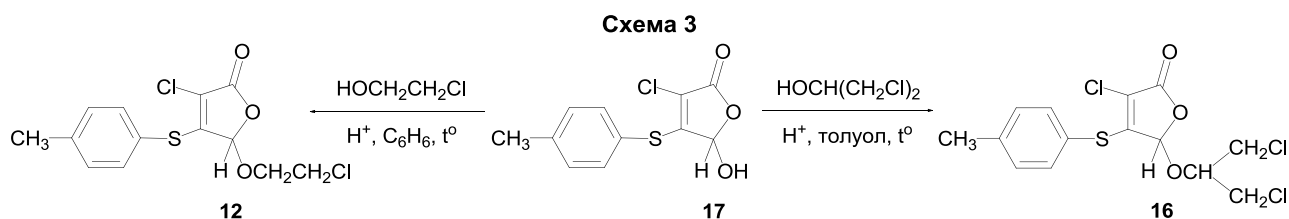
В отношении три- и тетрагалогенпроизводных фуранона **7–11** несомненный теоретический интерес вызывал вопрос о конкуренции нуклеофильного замещения атомов галогена, находящихся у винильного и насыщенного атомов углерода. Выбрав в качестве базовых реагентов 4-метилтиофенол и 2-меркаптоэтанол, мы изучили регионаправленность реакций с 5-алкоксифуранонами **7–11** в присутствии веществ основного характера.

В реакциях галогеналкоксипроизводных 2(5*H*)-фуранона **7–11** с *n*-тиокрезолом, проводимых в присутствии триэтиламина с использованием эквимольного соотношения всех реагирующих веществ, образуются единственные органические продукты, которые по данным методов спектроскопии ИК, ЯМР ^1H и $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ имеют строение 4-*n*-толилсульфанильных производных фуранона **12–16** (схема 2).



При сравнении спектров ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ 5-алкоксифуранонов **7–11** и продуктов их тиолирования **12–16** наблюдается существенный сдвиг сигнала атома углерода C⁴ лактонного цикла в область слабых полей, а сигнала C³ в область сильных полей, что свидетельствует в пользу замещения атома хлора у винильного атома углерода C⁴. В спектрах ЯМР ^1H реакционных смесей не наблюдались сигналы каких-либо других продуктов замещения, содержащих фураноновый цикл, следовательно, реакции образования тиоэфиров **12–16** протекают высокорегииоселективно. Атомы галогена у насыщенных атомов углерода боковой цепи в реакциях не затрагиваются. При проведении реакции фуранона **7** с *n*-тиокрезолом в более высококипящем *o*-ксилоле также образуется исключительно тиоэфир **12** и не обнаруживаются даже следовые количества других продуктов замещения.

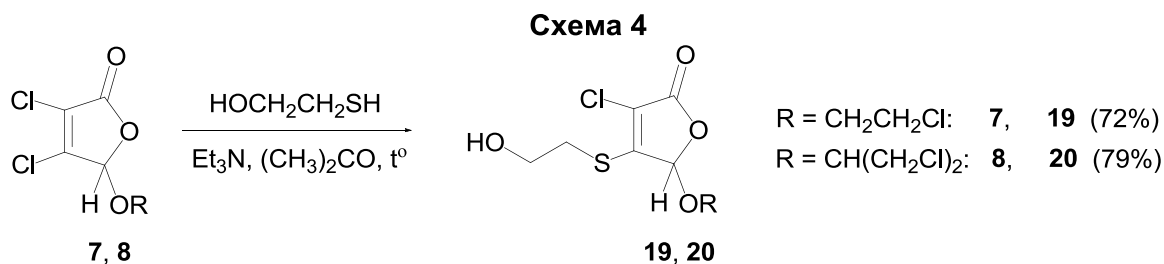
Замещение атома галогена у винильного атома углерода C⁴ также подтверждено встречным синтезом соединений **12** и **16** из тиоэфира **17**, содержащим *n*-толилсульфанильную группу у атома углерода C⁴ лактонного цикла, и 2-хлорэтанола или 1,3-дихлорпропанола-2 в условиях кислотного катализа (схема 3). Сравнительный анализ спектральных характеристик, значений температур плавления и хроматографической подвижности R_f продуктов **12** и **16**, полученных прямым тиолированием фуранонов **7** и **8** (схема 2), и при взаимодействии спиртов с тиоэфиром **17** (схема 3), показал идентичность продуктов, полученных разными методами.



Молекулярная структура новых тиоэфиров **12–16** охарактеризована методом рентгеноструктурного анализа, который показал, что пятичленный цикл в молекулах **12–15** плоский, заместитель –OCH₂CH₂Y (Y = Cl, Br) находится в *gash*-конформации. Соединения **12–15** образуют изоструктурные кристаллы в пространственной группе $P2_1/c$. Тиоэфир **16** кристаллизуется в пространственной группе $P\bar{1}$ с двумя независимыми молекулами, которые несколько различаются разворотом заместителя при атоме углерода C⁵ относительно плоскости гетероцикла.

В условиях основного катализа реакции фуранонов **7** и **8** с 2-меркаптоэтанолам также протекают высоко региоселективно с образованием единственных продуктов –

тиоэфиров **19** и **20** со свободной гидроксильной группой в боковой цепи серосодержащего заместителя (схема 4).

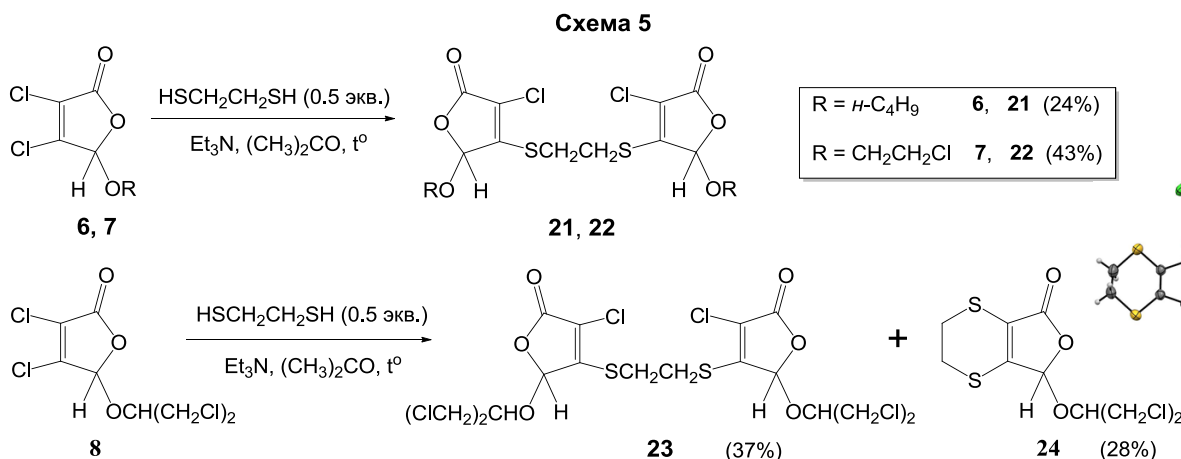


Известно, что нуклеофильное замещение у винильного атома углерода протекает с трудом и следует по общепринятой схеме нуклеофильного присоединения – отщепления. В молекулах фуранонов **7–11** большая электрофильность ненасыщенного атома углерода C^4 лактонного цикла связана, прежде всего, с большим мезомерным эффектом карбонильной группы. Поэтому центр C^4 оказывается более электронодефицитным, чем насыщенный атом углерода в боковой цепи, связанный с атомом галогена и, следовательно, наиболее восприимчивым к нуклеофильной атаке. В результате в реакциях с серосодержащими нуклеофильными реагентами получены исключительно продукты 4-замещения.

3 Реакции 3,4-дихлор-2(5H)-фуранонов с этан-1,2-дитиолом и пропан-1,3-дитиолом

Ранее в нашей исследовательской группе в реакциях мукохлорной кислоты **1** и некоторых ее 5-алкоксипроизводных с этан-1,2-дитиолом были получены различные сернистые гетероциклы и *бис*-тиоэфиры на базе фуранона. Продолжая исследования в данном направлении, мы вовлекли в реакции с этан-1,2-дитиолом новые производные 3,4-дихлор-2(5H)-фуранона и изучили взаимодействие с другими серосодержащими бинуклеофильными реагентами.

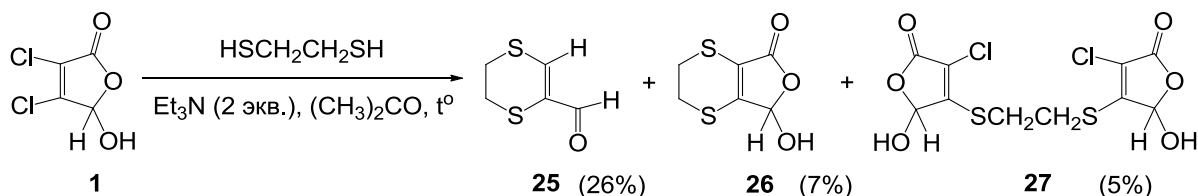
Реакции 5-алкоксифуранонов **6–8** с этан-1,2-дитиолом проводили при кипячении в ацетоне в присутствии триэтиламина, используя соотношение фуранон : дитиол : Et_3N , равное 2:1:2. Во всех реакциях получены новые *бис*-тиоэфиры **21–23** «мостикового» строения с $-\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{S}-$ цепочкой, соединяющей два фрагмента 2(5H)-фуранона по атомам углерода C^4 (схема 5). Реакция с участием тетрахлорпроизводного фуранона **8** протекает с образованием двух продуктов – *бис*-тиоэфира **23** и серосодержащего конденсированного бициклического соединения **24**.



Наличие в молекулах *бис*-тиоэфиров **21–23** двух хиральных центров приводит к существованию данных соединений в виде двух конфигурационных изомеров – *мезо*-диастереомера и *dl*-диастереомера, который представлен парой энантиомеров. Спектры ЯМР ^1H реакционных смесей свидетельствовали об образовании в реакциях двух диастереомеров *бис*-тиоэфиров **21–23** в соотношении 1:1, на что указывает наличие в области δ 6.2–6.6 м.д. двух синглетов одинаковой интенсивности, соответствующих метиновому протону у атома углерода C^5 . В процессе очистки реакционных смесей методом колоночной хроматографии на силикагеле и перекристаллизации происходило обогащение образцов каким-то одним диастереомером.

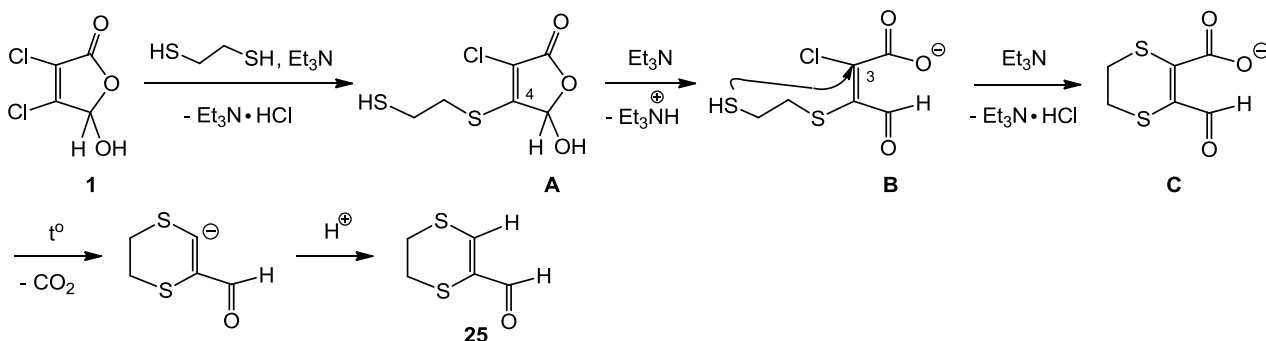
Интересно отметить, что аналогичное гетероциклу **24** бициклическое соединение **26** было получено ранее в реакции фуранона **1** с этан-1,2-дитиолом, проводимой в присутствии триэтиламина или в водном растворе гидроксида калия. При этом в реакции использовали соотношение **1** : этан-1,2-дитиол : Et_3N , равное 1:1:1 и 2:1:2, выход единственного выделенного продукта **26** не превышал 43%. С целью увеличения выхода соединения **26** мы продолжили поиск оптимальных условий эксперимента. В реакции, проведенной при соотношении реагентов и основания, равном 1:1:2, образовалась сложная смесь, из которой методом колоночной хроматографии были выделены три различных по строению продукта тиолирования **25–27** (схема 6).

Схема 6



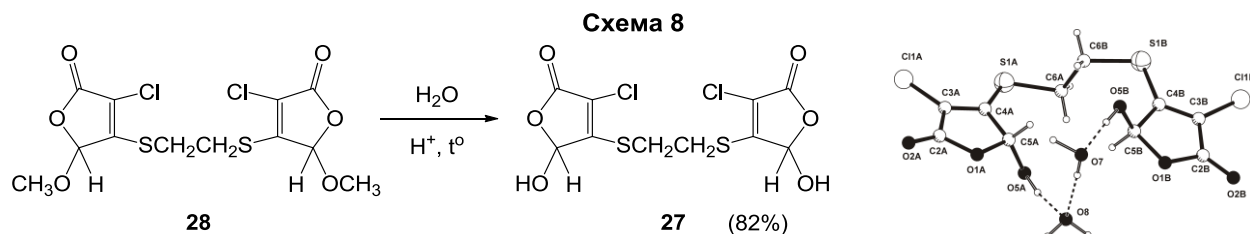
По данным метода спектроскопии ЯМР ^1H в реакционной смеси продукты **25–27** присутствовали в соотношении, равном 7:1:1.2, соответственно. Выделенные в данной реакции альдегид **25** и новый *бис*-тиоэфир **27** с ОН группами у атомов углерода C^5 двух лактонных циклов не наблюдались ранее в реакциях фуранонов с этан-1,2-дитиолом. Образование альдегида **25** может протекать в соответствии со схемой 7. В условиях основного катализа в результате нуклеофильного замещения атома хлора образуется продукт 4-монозамещения **A**. Избыток триэтиламина способствует образованию ациклической формы – альдегидокислоты **B**, в структуре которой возможна последующая атака второй SH-группы реагента по электронодефицитному атому углерода C^3 . Образующаяся альдегидокислота **C**, несущая 1,4-дитиинный фрагмент, может подвергаться декарбоксилированию с образованием альдегида **25**.

Схема 7

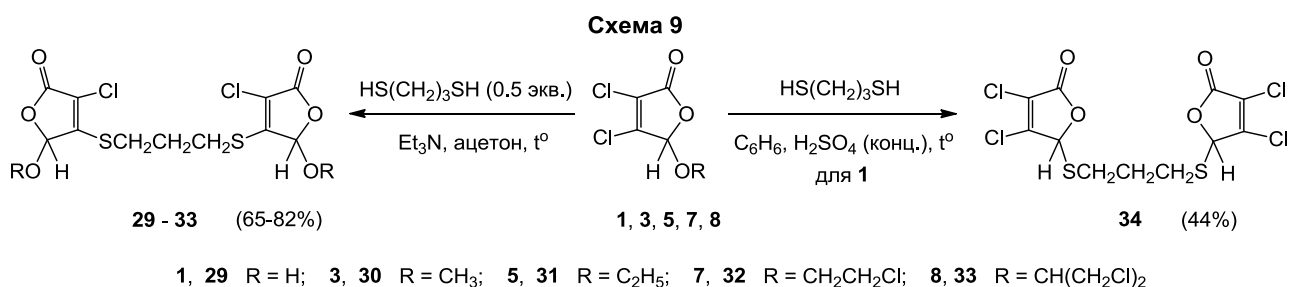


Бис-тиоэфир **27** с ОН группой у атома углерода C^5 в обоих лактонных циклах образуется в реакции в малых количествах (схема 6). Однако это соединение интерес-

но с точки зрения его использования в качестве прекурсора, в молекуле которого далее возможна функционализация или замещение ОН групп на различные фрагменты. Нами предложен простой метод получения *бис*-тиоэфира **27**, основанный на реакции гидролиза 5-метоксизамещенного аналога **28**. Реакцию проводили при длительном кипячении *бис*-тиоэфира **28** в воде в присутствии концентрированной H_2SO_4 и с выходом 82% выделили соединение **27** в виде бесцветного кристаллического вещества. Методом рентгеноструктурного анализа охарактеризована молекулярная и кристаллическая структура нового *бис*-тиоэфира 2(5*H*)-фуранона **27** (схема 8).



При взаимодействии фуранонов **1**, **3**, **5**, **7** и **8** с пропан-1,3-дитиолом в ацетоне в присутствии триэтиламина (соотношение реагентов 2:1:2) образуются *бис*-тиоэфиры **29–33** в виде смеси диастереомеров в соотношении 1:1 (схема 9). Реакцию мукохлорной кислоты **1** с пропан-1,3-дитиолом в основной среде проводили также при эквимольном соотношении реагентов и катализатора (1:1:1), в качестве единственного продукта реакции был выделен *бис*-тиоэфир **29**. Интересно отметить, что в аналогичных экспериментальных условиях этан-1,2-дитиол реагирует с гетероциклом **1** с образованием бициклического соединения **26**.



В условиях кислотного катализа мукохлорная кислота **1** реагирует с пропан-1,3-дитиолом с образованием *бис*-тиоэфира **34**, в молекуле которого дитиоалифатический фрагмент связывает два лактонных цикла по атомам углерода C⁵ (схема 9). В аналогичной реакции фуранона **1** с этан-1,2-дитиолом в условиях кислотного катализа помимо родственного *бис*-тиоэфира ранее также была выделена (*Z*)-3-[1,3]-дитиолан-2-ил-2,3-дихлорпропен-2-овая кислота.

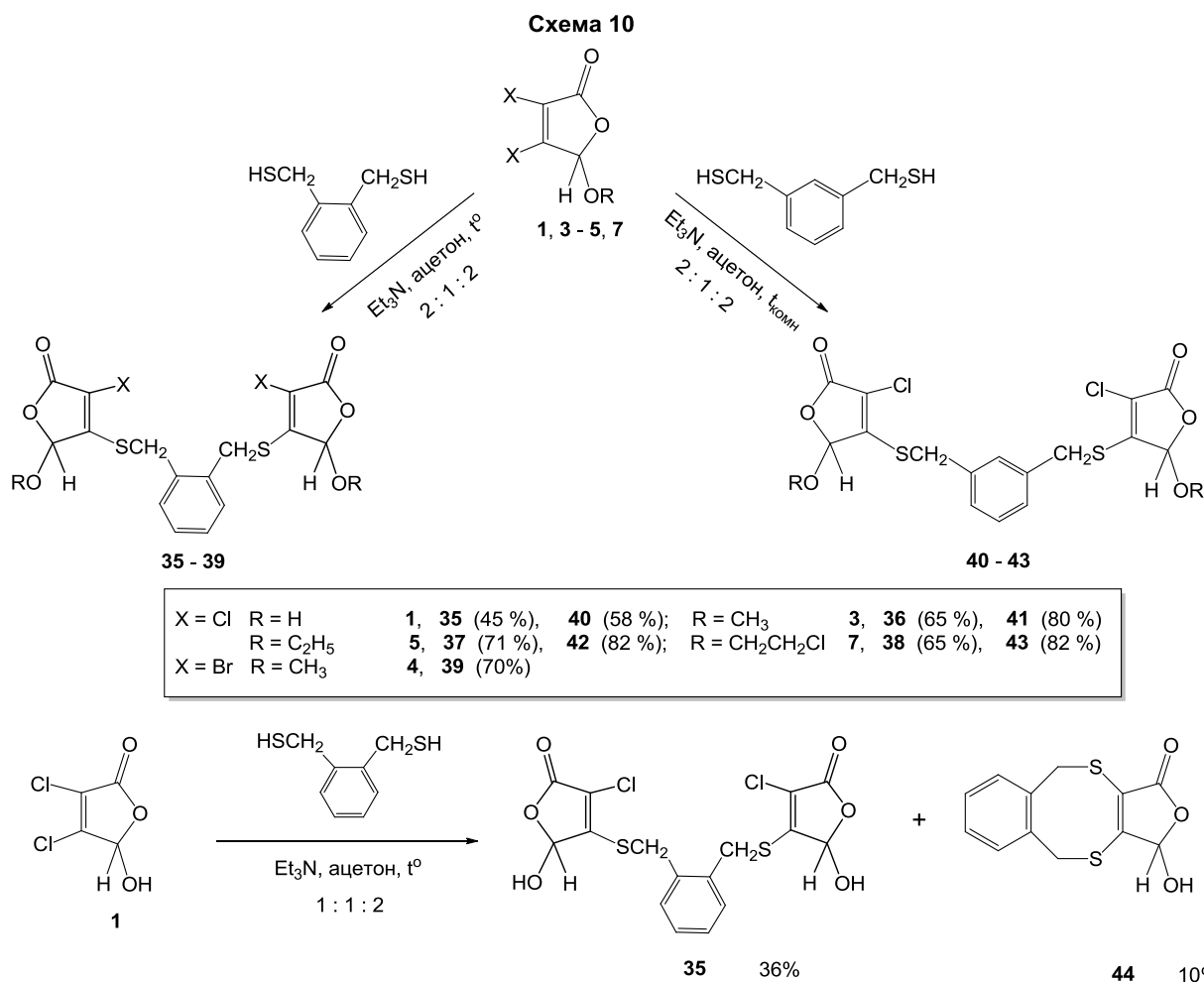
4 Реакции 3,4-дигалоген-2(5*H*)-фуранонов с 1,2- и 1,3-фенилендиметантиолами

Использование в реакциях с 2(5*H*)-фуранонами 1,2- и 1,3-фенилендиметантиолов, молекулы которых имеют более «жесткий» углеродный скелет, представляло особый интерес в связи с возможностью получения на их основе новых типов серосодержащих гетероциклических соединений.

Основной катализ. Нами проведены реакции мукохлорной кислоты **1** и ее 5-алкоксипроизводных **3–5**, **7** с 1,2- и 1,3-фенилендиметантиолами в присутствии триэтиламина как основания с использованием соотношения фуранон : дитиол :

триэтиламин, равного 2:1:2 (схема 10). В результате выделены новые *бис*-тиоэфиры 2(5*H*)-фуранонового ряда **35–43**. В качестве характерных сигналов в спектрах ЯМР ^1H *бис*-тиоэфиров **35–43** следует отметить АВ-квадруплет SCH_2 протонов в области δ 4.6–4.9 м.д.; его удвоение вследствие наличия двух диастереомеров наблюдается в спектрах некоторых соединений.

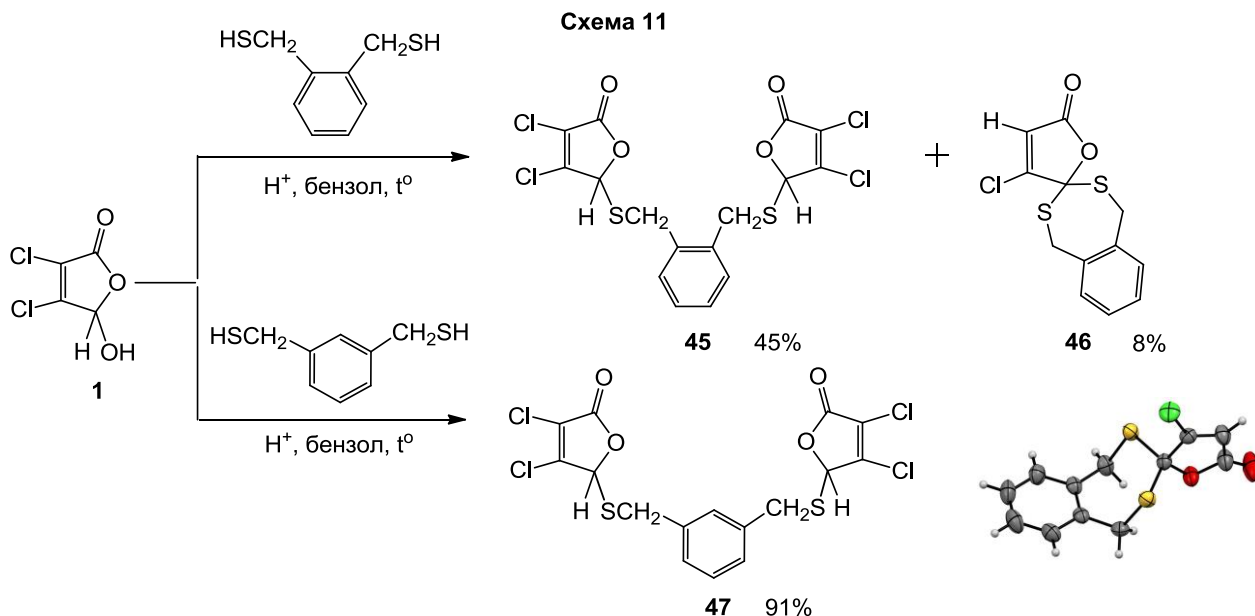
В случае *бис*-тиоэфира **37** проведено разделение смеси диастереомеров и выделены индивидуальные *d,l*-диастереомер соединения **37a** и *мезо*-диастереомер **37б** с выходами 43% и 28%, соответственно. Образцы чистых диастереомеров охарактеризованы методами спектроскопии ИК, ЯМР ^1H и $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, методом РСА.



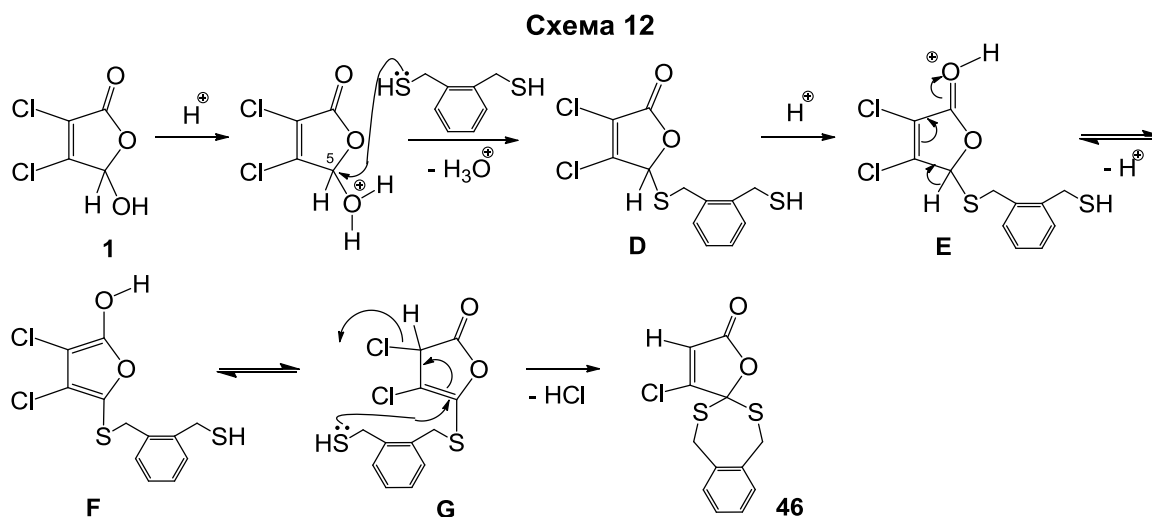
При взаимодействии мукохлорной кислоты **1** с 1,2-фенилендиметантиолом в присутствии избытка основания (1:1:2) кроме бис-тиоэфира **35** также выделен минорный продукт трициклического строения **44** (схема 10) как результат атаки двух SH групп дитиола по ненасыщенным атомам углерода C³ и C⁴ лактонного цикла. В спектре ЯМР ¹H гетероцикла **44**, зарегистрированном в ацетоне-*d*₆, присутствует два АВ-квадруплета в области δ 4.30–4.80 м.д., соответствующих двум разным группам SCH₂, два дублета с ³J_{HH} = 8.9 Гц, характерных метиновому протону и протону гидроксильной группы у атома углерода C⁵_{лакт}, а также мультиплет ароматических протонов в области δ 7.24–7.45 м.д.

Кислотный катализ. В реакции мукохлорной кислоты **1** с 1,3-фенилендиметантиолом, проводимой в бензоле в присутствии каталитических количеств концентрированной серной кислоты образовался единственный продукт – *бис*-тиоэфир «мостикового» строения **47** (схема 11). Интересный синтетический результат получен

при взаимодействии фуранона **1** с 1,2-фенилендиметантиолом в условиях кислотного катализа, в этом случае мы выделили два устойчивых продукта **45** и **46** (схема 11). Преобладающим продуктом явился ожидаемый бис-тиозфир **45**, а второе выделенное кристаллическое вещество **46** по данным спектральных методов и метода РСА имеет спиро-трициклическое строение, в молекуле которого неожиданным явился факт замещения атома хлора в третьем положении лактонного цикла на атом водорода.



В качестве характерной особенности спектра ЯМР 1H гетероцикла **46** отметим большое значение неэквивалентности диастереотопных метиленовых протонов у атомов серы ($\Delta\delta_{AB} = 0.85$ м.д.), которые образуют попарно две одинаковые АВ-спиновые системы. Аналоги соединения **46** в литературе не описаны. Мы полагаем, что гетероцикл **46** может, в принципе, образоваться в соответствии со схемой 12, согласно которой в условиях кислотного катализа образуется продукт монозамещения гидроксильной группы **D**. Затем следует протонирование атома кислорода карбонильной группы лактонного цикла и образование катиона **E**. Отщепление протона может привести к енолу **F**, и, следовательно, к его кето-форме **G**. Атака второго нуклеофильного центра реагента по атому углерода C^5 вызывает элиминирование хлорид-иона с образованием трициклического соединения **46**.



5 Рентгеноструктурное исследование *бис*-тиоэфиров 2(5*H*)-фуранона на основе 1,2- и 1,3-фенилендиметантиолов

Бис-тиоэфиры **35–40** и **42** после выделения в индивидуальном состоянии и очистки представляют собой кристаллические вещества. Заинтересовавшись возможностью получения индивидуальных диастереомеров *бис*-тиоэфиров на основе 1,2- и 1,3-фенилендиметантиолов, мы провели подбор условий по кристаллизации выделенных из синтезов веществ с целью получения кристаллических образцов хорошего качества, пригодного для проведения рентгеноструктурного анализа.

Относительно новой областью структурных исследований является изучение кристаллизации диастереомерных смесей. Существует три варианта кристаллизации диастереомерных смесей: а) раздельная ("конгломератоподобная") кристаллизация или образование эвтектических смесей диастереомеров, когда происходит образование механической смеси кристаллов двух диастереомерных форм; б) "рацематоподобная" кристаллизация или образование квази-рацематов – процесс образования двойного соединения эквимольного состава с упорядоченным расположением диастереомеров; в) образование эквимольного твердого раствора диастереомеров или «псевдорацемата» со статистическим (неупорядоченным) распределением диастереомерных форм. Исследование полученных монокристаллов *бис*-тиоэфиров **35–40** и **42** методом РСА привело к обнаружению двух типов кристаллизации.

1) Для соединений с *орто*-замещенным ароматическим кольцом выявлено, что в случае трех *бис*-тиоэфиров 2(5*H*)-фуранона **35**, **36** и **39** с малым объемом заместителей (ОН, ОСН₃) у атома углерода C⁵ лактонного цикла наблюдается редкий случай сокристаллизации двух диастереомерных форм (рис. 1). Например, основной особенностью структуры **36** явилось наличие разупорядоченности вокруг одного из хиральных центров C^{5B}, а именно: атом кислорода метокси-группы имеет два положения – O^{5B} и O^{5C} со сравнительной заселённостью этих положений 57:43. Расположение заместителей вокруг второго хирального центра молекулы C^{5A} строго упорядочено. Такая картина соответствует неупорядоченному распределению диастереомерных молекул *бис*-тиоэфира **36** в кристалле (рис 1б).

Обогащение *d,l*-диастереомером для бромсодержащего *бис*-тиоэфира **39** составило 2:1. Для соединения **35** соотношение диастереомеров качественно и количественно другое – существенно преобладает *мезо*-изомер с соотношением 88:12.

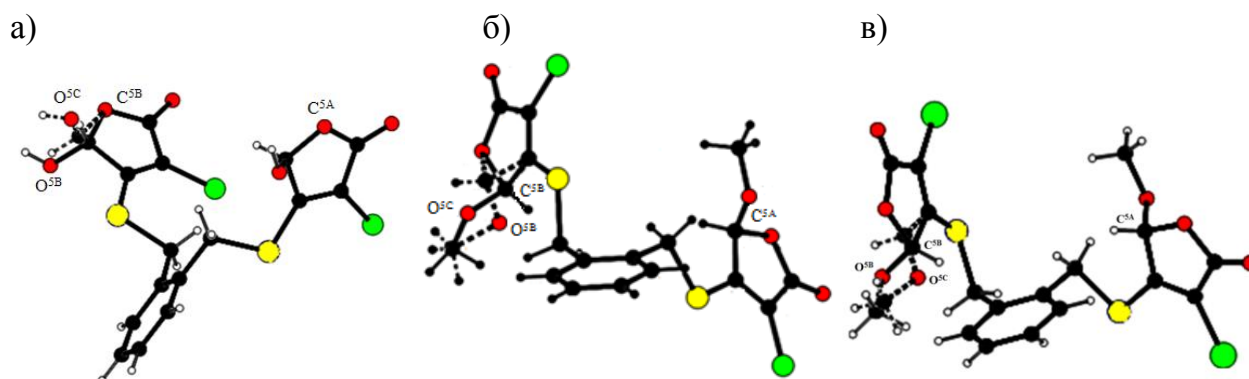


Рисунок 1 – Геометрия молекул *бис*-тиоэфира в кристалле: а) **35**, б) **36**, в) **39**

2) В случае *бис*-тиоэфиров **37** и **38** на основе 1,2-фенилендиметантиола, несущих заместители несколько большего размера (ОС₂H₅, ОСН₂СН₂Cl), наблюдается обычная для органических соединений раздельная или "конгломератоподобная"

кристаллизация стереоизомеров. Данные соединения кристаллизуются отдельно, образуя механическую смесь кристаллов диастереомерных форм. Так, для *бис*-тиоэфира **37** удалось выделить оба стереоизомера **37a** и **37б** в индивидуальном виде (рис. 2). Для двух *бис*-тиоэфиров 2(5*H*)-фуранона на основе 1,3-фенилендиметантиола **40** и **42** также наблюдается раздельная кристаллизация диастереомеров.

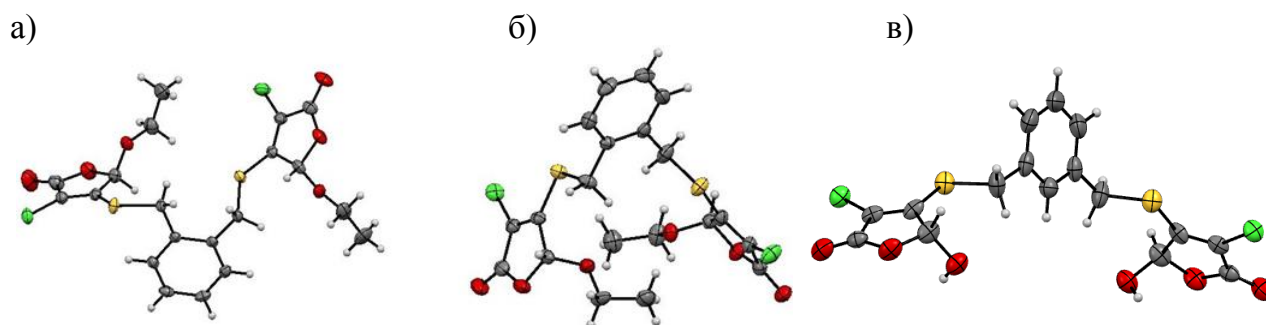
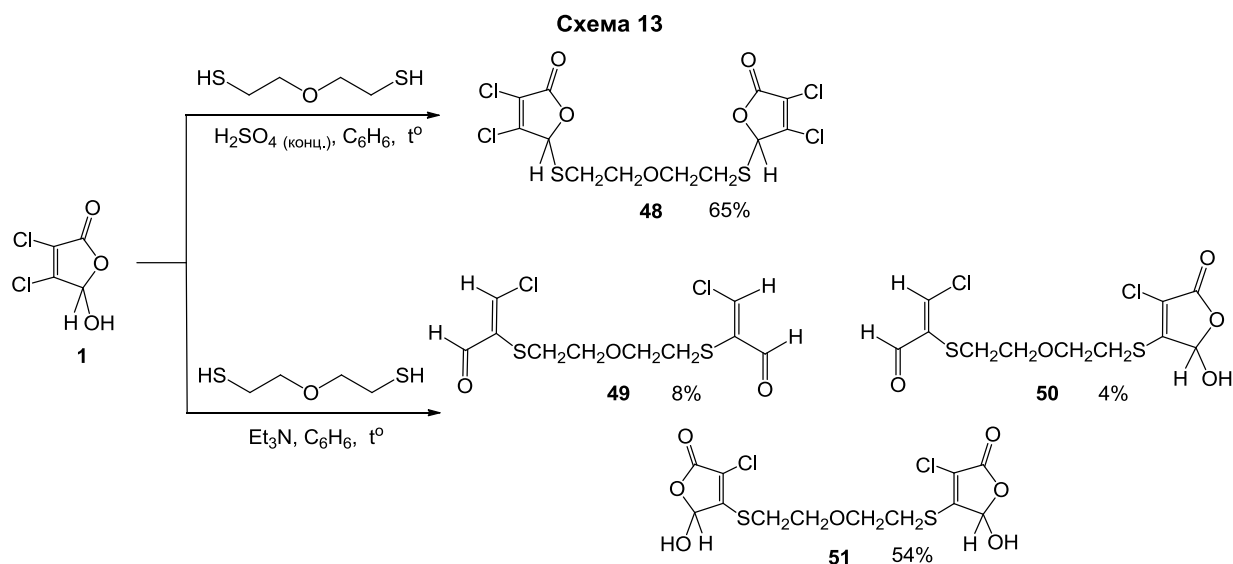


Рисунок 2 – Геометрия молекул в кристалле: а) *мезо*-изомера **37б**, б) *dl*-изомера **37a**, в) *dl*-изомера **40a**

6 Реакции 3,4-дигалоген-2(5*H*)-фуранонов с 2,2'-оксидиэнтантиолом

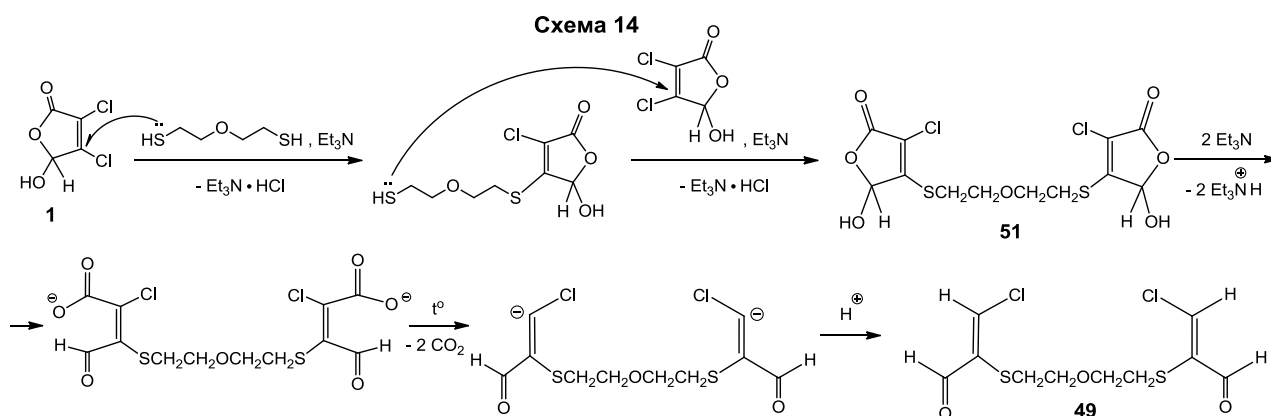
Обнаружение большого структурного многообразия продуктов взаимодействия 3,4-дихлор-2(5*H*)-фуранонов с 2-меркаптоэтанолом, этан-1,2-дитиолом, пропан-1,3-дитиолом и 1,2- и 1,3-фенилендиметантиолами побудило нас исследовать реакции с таким *S,S*-бинуклеофилом как 2,2'-оксидиэнтантиол, который, кроме того, крайне привлекателен в плане синтеза на его основе оксатиамacroциклических соединений.

В условиях кислотного катализа взаимодействие мукохлорной кислоты **1** с 2,2'-оксидиэнтантиолом приводит к образованию единственного продукта – *бис*-тиоэфира **48**, в молекуле которого лактонные циклы связаны по атомам углерода C⁵ с помощью тиаолифатической цепочки (схема 13).

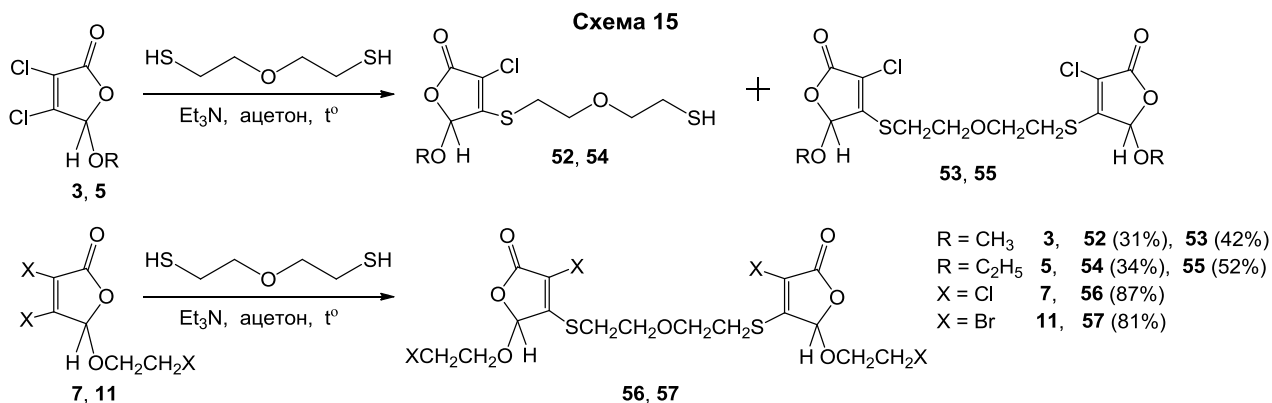


В условиях основного катализа реакция фуранона **1** с 2,2'-оксидиэнтантиолом (соотношение 2:1:2) протекает с образованием трех продуктов **49–51**, которые были выделены в индивидуальном виде методом колоночной хроматографии (схема 13). Соединение **49** представляет собой ациклическую молекулу, содержащую два

фрагмента 3-хлорпропеналя, которые связаны посредством фрагмента дитиола. Продукт **50** содержит в молекуле как сохраненный γ -лактонный цикл, так и структурный фрагмент, полученный в результате разрушения лактонного цикла. Преобладающим продуктом реакции явился ожидаемый *бис*-тиоэфир **51**. Для индивидуальных образцов соединений **49–51** получены данные масс-спектров высокого разрешения, строение доказано методами спектроскопии ИК, ЯМР ^1H , ^{13}C . Мы полагаем, что в основной среде могут протекать превращения, сопровождающиеся раскрытием пятичленного лактонного цикла с последующим декарбоксилированием (схема 14).



Нами изучены реакции 5-алкоксипроизводных фуранона **3**, **5**, **7** и **11** с 2,2'-оксидиэтантиолом в присутствии триэтиламина и использовании различных соотношений реагентов (схема 15). Интересно, что при эквимольном соотношении реагентов и основания наблюдали образование двух основных продуктов в случае исходных фуранонов **3** и **5**, а в реакциях с участием производных **7** и **11** фиксировали единственный продукт реакции. В результате были получены новые соединения **52–57**.

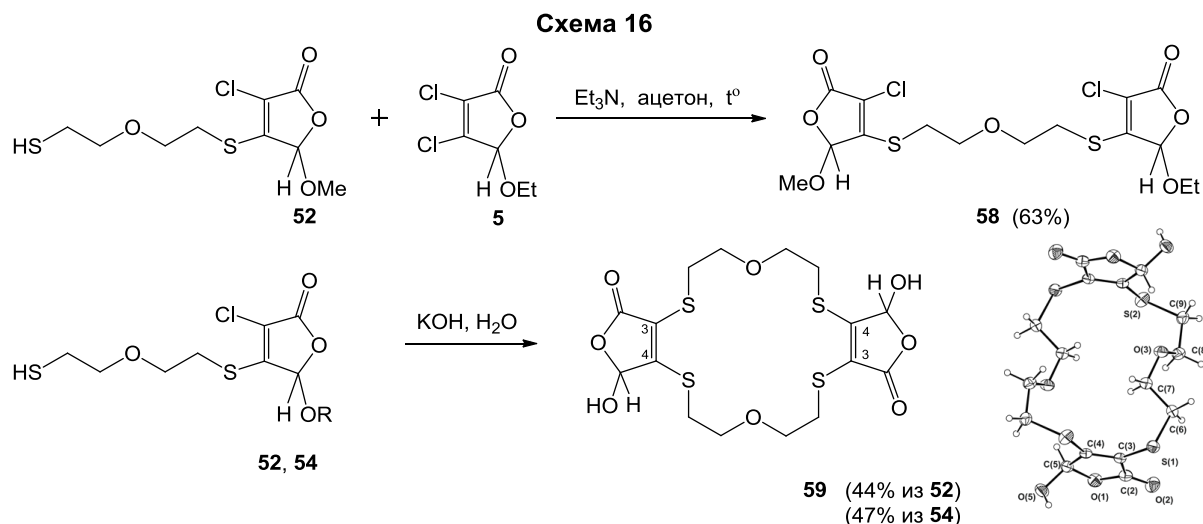


Отличительной особенностью реакций фуранонов **3** и **5** с 2,2'-оксидиэтантиолом является образование наряду с *бис*-тиоэфирами **53** и **55** продуктов монозамещения со свободной тиольной группой в боковой цепи – тиолов **52** и **54**, что не наблюдается при взаимодействии 5-алкоксифуранонов с другими изученными дитиолами в условиях основного катализа. По данным спектров ЯМР ^1H обе реакционные смеси содержали тиолы и *бис*-тиоэфиры в соотношении 1:1.4, которые были выделены в индивидуальном виде методом колоночной хроматографии.

Варьирование соотношения реагентов и основания в реакции фуранона **3** с 2,2'-оксидиэтантиолом показало, что при использовании соотношения фуранон **3** : дитиол

: Et₃N, равного 2:1:2, образуется смесь соединений **52** и **53** в соотношении 1:6.7, а в случае применения избытка 2,2'-оксидиэнтантиола (1:2.5:2) преобладающим продуктом становится тиол **52** (соотношение **52**:**53** равно 2.8:1).

Полученные тиолы **52** и **54** обладают высоким синтетическим потенциалом и могут быть далее использованы в различных реакциях в роли *S*-нуклеофилов, позволяя вводить в органические соединения ненасыщенный γ -лактонный фрагмент. Так, нами показано, что при взаимодействии тиола **52** с фураноном **5** в условиях основного катализа можно получить смешанный бис-тиоэфир **58**, в молекуле которого фрагмент 2,2'-оксидиэнтантиола связывает два γ -лактонных цикла, несущих разные алкоксизащитители у двух атомов углерода C⁵ (схема 16).



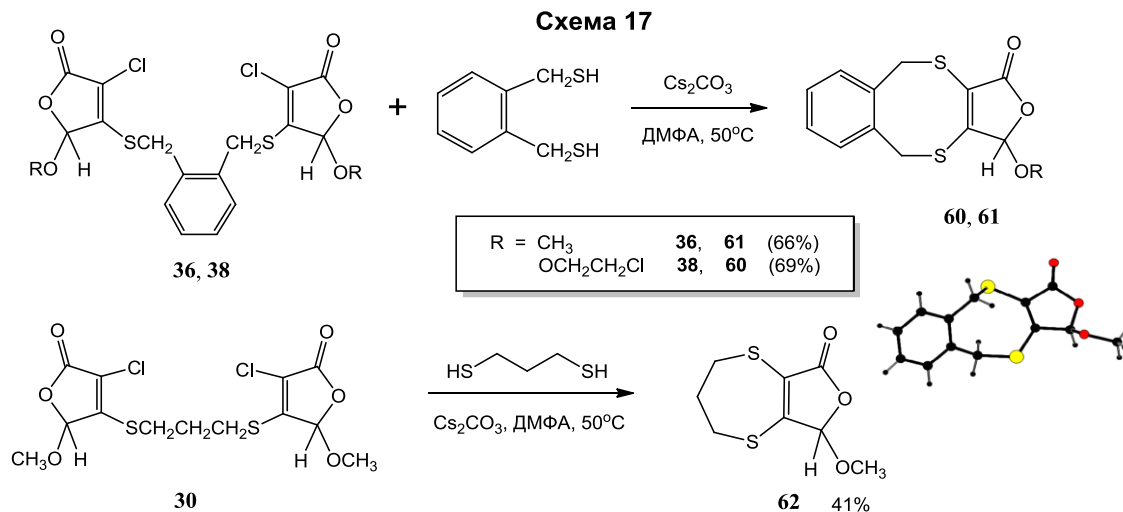
Кроме того, на основе тиолов **52** и **54** нами разработан простой и удобный способ синтеза нового серосодержащего макрогетероциклического соединения **59** (схема 16). При перемешивании тиола **52** или тиола **54** в водном растворе гидроксида калия при комнатной температуре с последующим подкислением реакционной смеси выделен единственный продукт **59**, который представляет собой новое *S,O*-макрогетероциклическое соединение, содержащее фрагмент 2(5*H*)-фуранона. Интересной особенностью строения трициклического соединения **59** является то, что в его молекуле цепочка 2,2'-оксидиэнтантиола связывает два γ -лактонных цикла по разным центрам – по атому углерода C³ одного пятичленного цикла и атому углерода C⁴ другого, что доказано методом РСА.

Образование соединения **59**, вероятно, происходит в результате первоначального гидролиза 5-алкокси-2(5*H*)-фуранонов **52** и **54** до соответствующих 5-гидроксипроизводных, для которых в щелочной среде характерно раскрытие γ -лактонного цикла. Далее следует нуклеофильная атака тиолят-иона одной ациклической формы по ненасыщенному атому углерода, находящемуся в α -положении по отношению к карбоксилатной группе, другой. Такое межмолекулярное взаимодействие приводит к формированию 18-членного цикла, а последующее подкисление способствует циклизации двух фрагментов альдегидокислоты с образованием макрогетероцикла **59**. Для макроциклического соединения **59** нами получены две кристаллические формы: кристалл **59a** (пространственная группа $P2_1/n$), в котором вещество находится в индивидуальном виде, и кристалл **59b** (пространственная группа $P\bar{1}$), представляющий собой кристаллосольват с ДМСО. По данным РСА в обеих кристаллических формах макроцикл **59** представлен *мезо*-диастереомером.

7 Разработка методов синтеза оксатиамакроциклических соединений, несущих фрагмент 2(5H)-фуранона

Одной из наиболее интересных и сложных задач данной работы явилась разработка методов синтеза новых серосодержащих макроциклических соединений, несущих фрагмент 2(5H)-фуранона. Насколько нам известно, в литературе отсутствуют сведения о краун-, тиакраун-, азокраун-эфирах, содержащих ненасыщенное лактонное кольцо. Мы полагали, что полученные в реакциях с различными дитиолами *бис*-тиоэфиры могут выступить в роли исходных соединений (прекурсоров) в синтезе новых макрогетероциклических соединений, содержащих γ -лактонный фрагмент. Прежде всего, мы планировали использовать метод Келлога, который заключается во взаимодействии дигалогенидов с дитиолами в присутствии карбоната цезия в условиях высокого разбавления в диметилформамиде.

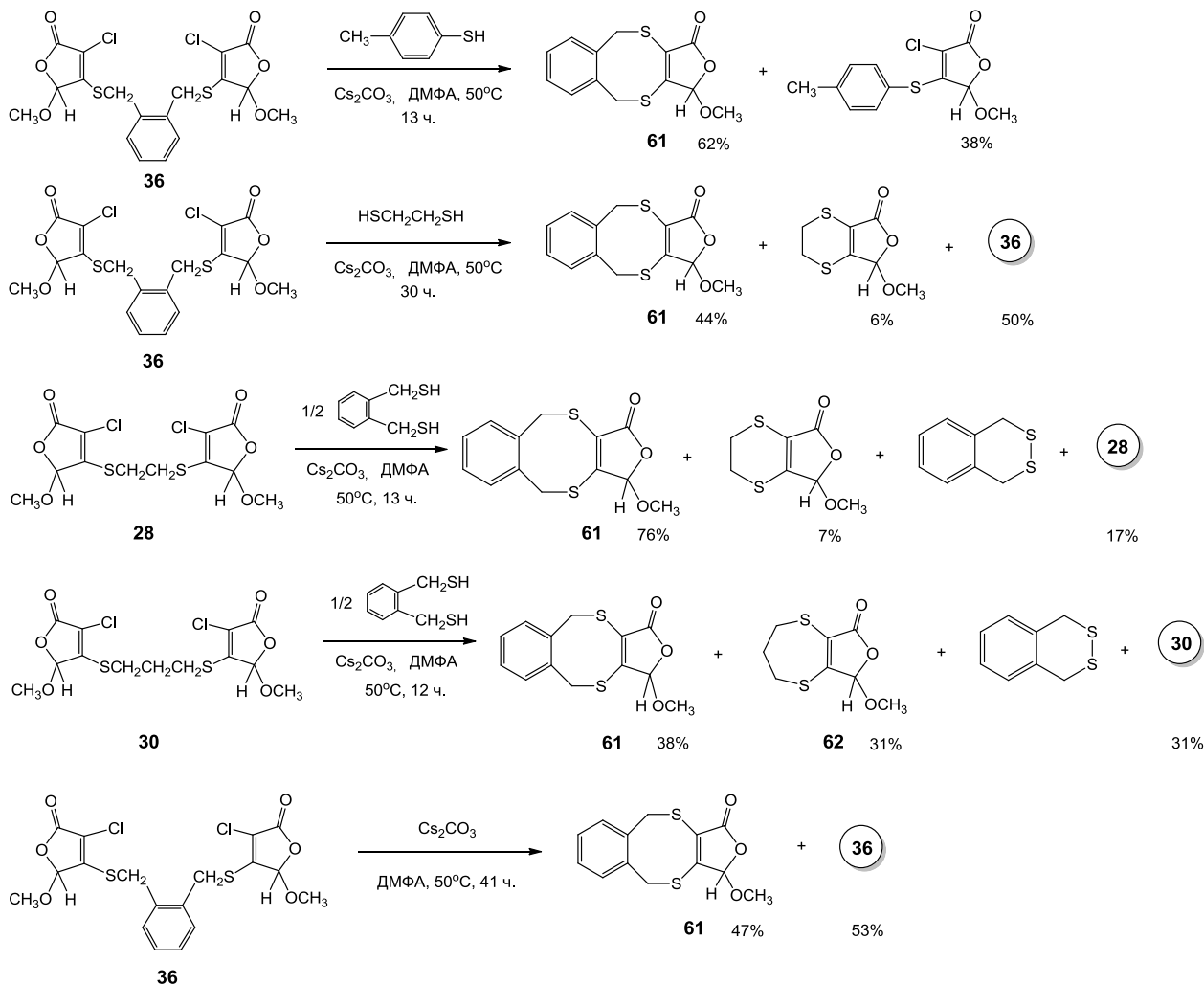
В реакции 1,2-фенилендиметантиола с *бис*-тиоэфиром **38**, в молекуле которого нуклеофильное замещение атома галогена теоретически возможно как у винильного атома углерода C³ лактонного цикла, так и у насыщенного атома углерода в боковой цепи заместителя, образуется единственный продукт, который по данным метода спектроскопии ЯМР ¹H, ¹³C{¹H} и масс-спектрометрии высокого разрешения имеет строение трициклического конденсированного гетероцикла **60** (схема 17). Аналогичный продукт **61**, который был дополнительно охарактеризован методом РСА, выделен в реакции 1,2-фенилендиметантиола с *бис*-тиоэфиром **36** с метоксигруппой у атома C⁵. Кроме того, при взаимодействии пропан-1,3-дитиола с *бис*-тиоэфиром **30**, который содержит фрагмент того же дитиола, выделено новое бициклическое конденсированное соединение **62**.



В поиске подходящих прекурсоров и условий для осуществления реакции макроциклизации нами проведена серия экспериментов, в которые были вовлечены различные исходные *бис*-тиоэфиры и серосодержащие реагенты (схема 18). Нами показано, что при действии *n*-тиокрезола или какого-либо дитиола на *бис*-тиоэфиры, содержащие фрагменты других дитиолов, происходит разрыв связи S–C⁴ и образуются сложные смеси продуктов. В каждом синтезе реакционные смеси анализировали методом спектроскопии ЯМР ¹H. Сравнивая в спектрах ЯМР ¹H интегральные интенсивности сигналов, соответствующих метиновому протону у атома углерода C⁵ лактонного цикла, мы оценили соотношение образующихся продуктов и непрореагировавших исходных *бис*-тиоэфиров в реакционных смесях.

Проведенные эксперименты показали, что в присутствии карбоната цезия в условиях высокого разбавления реакцию макроциклизации с участием *бис*-тиоэфиров фуранонового ряда, в молекулах которых лактонные циклы связаны с помощью фрагмента дитиола по атомам углерода C⁴, по-видимому, осуществить невозможно. В указанных условиях достаточно легко происходит разрыв связи S–C⁴ с образованием смесей продуктов, содержащих, например, гетероциклы **61** и **62** (схема 18).

Схема 18



Следует отметить, что результатом проведенных реакций (схемы 17 и 18) является замещение одной серосодержащей группы на другую, что позволяет классифицировать данные превращения как реакции перетилирования. Специальным опытом мы показали, что в аналогичных условиях даже в отсутствии тиола или дитиола в молекуле *бис*-тиоэфира **36** происходит разрыв связи S–C⁴ и образуется трициклическое соединение **61** (схема 18). Необходимо подчеркнуть, что обнаруженную нами реакцию перетилирования *бис*-тиоэфиров можно рекомендовать в качестве метода получения бициклических сернистых гетероциклов, которые трудно получить другими методами, например, прямым тиолированием 5-алкоксифуранонов. Вовлекая в реакцию дитиол и *бис*-тиоэфир на основе того же дитиола удается селективно получить с хорошим выходом соответствующее би- или трициклическое соединение.

Поиск прекурсоров фуранонового ряда, способных к макроциклизации в реакциях с дитиолами, привел нас к соединению **63** (схема 19), которое было получено по известной методике при взаимодействии фуранона **1** с этиленгликолем в условиях кислотного катализа. Мы полагали, что замещение атомов хлора в четвертом положе-

нии двух лактонных циклов в молекуле соединения **63** будет сопровождаться циклизацией, если использовать основной катализ и вовлекать бинуклеофилы в качестве реагентов. В этом плане наши надежды оправдались, и мы получили два разных типа тиамacroциклов на базе соединения **63**.

В реакциях соединения **63** с двумя дитиолами, проводимых в присутствии триэтиламина (соотношение реагентов 1:1:2) образовалось несколько продуктов, содержащих фрагмент 2(5*H*)-фуранона. В случае реакции с 2,2'-оксидиэтантиолом удалось индивидуализировать и охарактеризовать новый 30-членный тиамacroцикл **64** (схема 19) - продукт реакции состава 2+2, что доказано данными масс-спектрометрии и РСА. В синтезе с использованием 1,2-фенилендиметантиола нами выделены продукты реакции состава 2+2 и 1+1 – соединение **65** (9%) и **66** (14%) (рис. 3а-в).

Схема 19

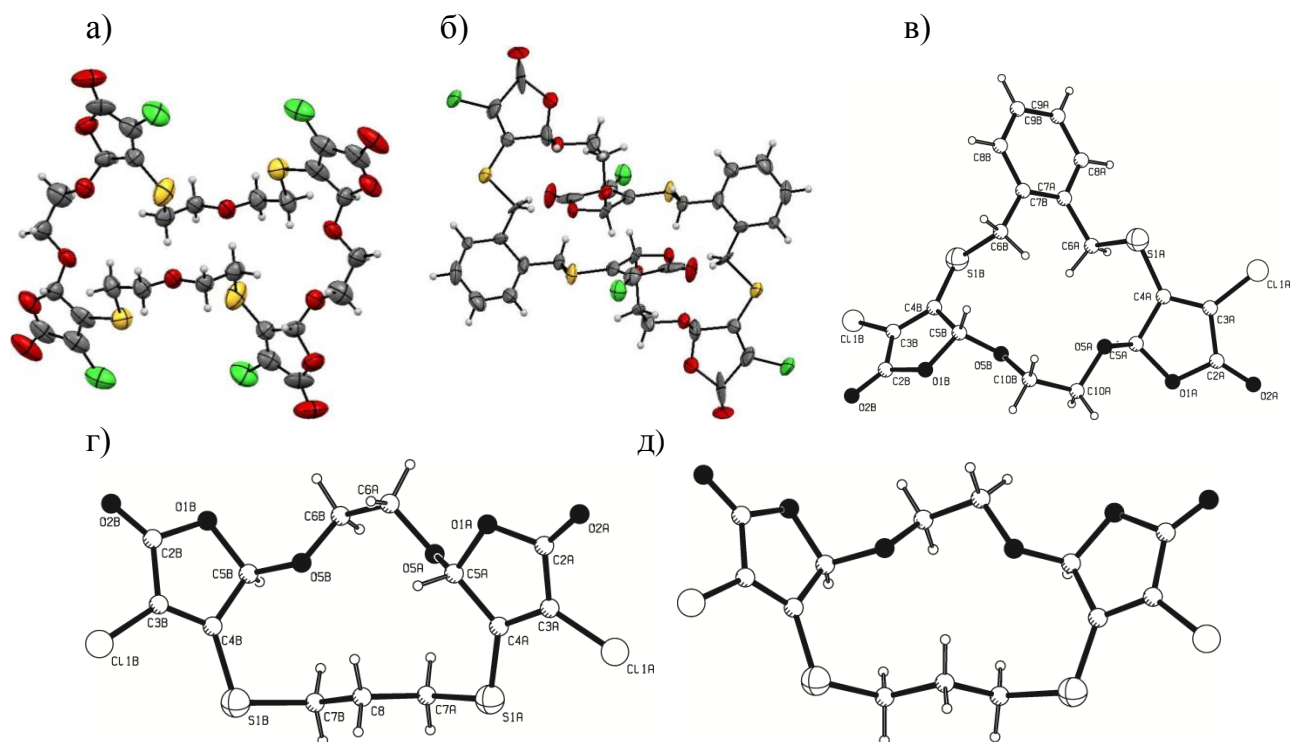
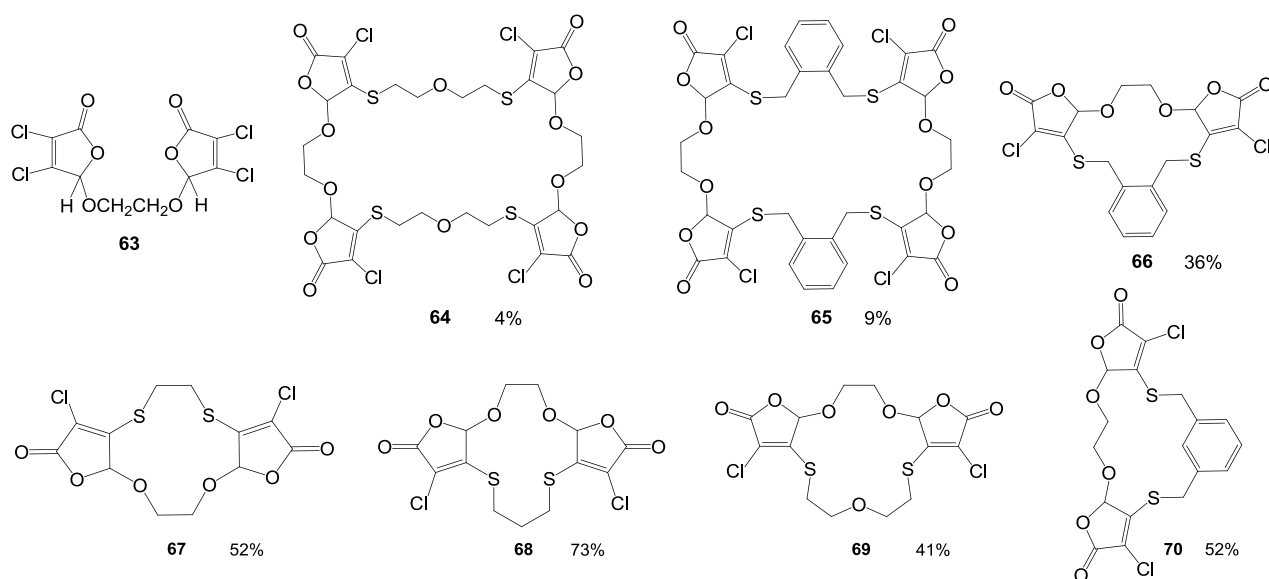


Рисунок 3 – Геометрия молекул оксатиамacroциклов **64** (а), **65** (б), **66а** (в), **68а** (г) и **68б** (д) в кристалле

Другую серию реакций соединения **63** с пятью дитиолами проводили в условиях высокого разбавления в ДМФА и в присутствии карбоната цезия как основания. В результате были получены новые тиамacroциклические соединения **66–70**, представляющие собой продукты реакции состава 1+1 (схема 19). Во всех случаях, судя по спектрам ЯМР ^1H реакционных смесей, реакции идут селективно. При этом, несмотря на длительное проведение синтезов в инертной атмосфере в реакционных смесях обнаруживается исходное соединение **63** в количестве от 8% до 42% в зависимости от природы дитиола.

В случае тиамacroциклических соединений **67** и **68** нам удалось индивидуализировать как *dl*- (**67a** и **68a**), так и *мезо*-изомеры (**67b** и **68b**), которые были охарактеризованы методами спектроскопии ИК, ЯМР ^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, масс-спектрометрии высокого разрешения и методом рентгеноструктурного анализа (рис. 3г, д). В спектрах ЯМР ^1H *dl*-изомеров тиамacroциклов **67–69** сигнал метинового протона у атома углерода $\text{C}^5_{\text{лакт}}$ проявляется в области δ 6.37–6.46 м.д., тогда как в спектрах ЯМР ^1H *мезо*-изомеров аналогичный сигнал сдвинут в область более слабых полей (δ 6.47–6.63 м.д.).

8 Исследование биологической активности синтезированных соединений

Синтезированные в данной работе новые кислород-, галоген- и серосодержащие производные 2(5*H*)-фуранона проходят биологические испытания с целью выявления наличия у них определенных видов фармакологической активности. Научной группой к.б.н., доцента кафедры генетики Института фундаментальной медицины и биологии КФУ Каюмова А.Р. проведен первоначальный скрининг антибактериальной активности синтезированных соединений, изучена способность фуранонов подавлять рост различных бактерий. Кроме того, исследована способность соединений ингибировать процесс образования биопленок клетками грамположительных бактерий, оценены мутагенность и токсичность соединений на разных группах микроорганизмов, влияние на генетический материал клетки и многое другое. Проведенные на данный момент исследования показали, что 2(5*H*)-фураноны **7**, **8**, **17**, **33** ингибируют рост и подавляют образование биопленок клетками *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*. Для этих веществ определены минимальные подавляющие концентрации и минимальные концентрации, подавляющие образование биопленки. Полученные результаты позволяют надеяться на перспективность дальнейших разработок на основе галоген- и серосодержащих производных 2(5*H*)-фуранона антибактериальных лекарственных средств.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ:

1. Синтезировано 60 новых соединений различного структурного типа на базе 3,4-дигалоген-2(5*H*)-фуранонов: эфиры, тиоэфиры, тиолы, *бис*-тиоэфиры, би- и трициклические спиро- и конденсированные соединения, а также первые представители оксатиамacroциклов, содержащих 2(5*H*)-фураноновые фрагменты.

2. Установлена высокая региоселективность замещения атома галогена у ненасыщенного атома углерода C^4 лактонного цикла при взаимодействии 3,4-дигалоген-2(5*H*)-фуранонов, содержащих галогеналкокси-заместитель у атома углерода C^5 , с 4-метилтиофенолом, 2-меркаптоэтанолом и дитиолами в присутствии триэтиламина.

3. Реакции тиолирования 3,4-дигалоген-2(5*H*)-фуранонов различными дитиолами (этан-1,2-дитиол, пропан-1,3-дитиол, 1,2- и 1,3-фенилендиметантиолы, 2,2'-оксидиэтантол) в условиях основного и кислотного катализа протекают преимущественно с образованием *бис*-тиоэфиров, в молекулах которых два γ -лактонных цикла соединены посредством фрагмента дитиола по атомам углерода C⁴ или C⁵ пятичленного цикла. При взаимодействии 5-метокси- и 5-этокси-3,4-дихлор-2(5*H*)-фуранонов с 2,2'-оксидиэтантолом в присутствии триэтиламина наряду с *бис*-тиоэфирами образуются продукты 4-монотиозамещения со свободной тиольной группой в боковой цепи.

4. Впервые обнаружено, что в разбавленных растворах в ДМФА в присутствии карбоната цезия и дитиола наблюдается разрыв связи S–C⁴ и перетиолирование молекул *бис*-тиоэфиров фуранонового ряда с образованием новых сернистых би- и трициклических конденсированных гетероциклов, содержащих 2(5*H*)-фураноновый фрагмент.

5. Разработан подход к синтезу новых серосодержащих макроциклических соединений, несущих фрагмент 2(5*H*)-фуранона, состава 1:1, основанный на реакции 5,5'-(этан-1,2-диоки)*бис*(3,4-дихлор-2(5*H*)-фуранона) с дитиолами, проводимой в условиях высокого разбавления в диметилформамиде в присутствии карбоната цезия. Оксатиамacroциклические соединения состава 2:2 получены при взаимодействии *бис*-эфира с 1,2-фенилендиметантиолом и 2,2'-оксидиэтантолом в ацетоне в присутствии триэтиламина. В водном растворе щелочи из тиолов 2(5*H*)-фуранона в результате замещения атома хлора у атома углерода C³ синтезировано новое *S,O*-макрогетероциклическое соединение, содержащее 18-членный оксатиамacroцикл и два фрагмента 2(5*H*)-фуранона.

6. По данным рентгеноструктурного анализа для трех *бис*-тиоэфиров на основе *орто*-фенилендиметантиола с гидроксид- и метокси-группами в пятом положении лактонного цикла наблюдается сокристаллизация двух диастереомерных форм. В случае *бис*-тиоэфиров, несущих заместители несколько большего размера (OC₂H₅, OCH₂CH₂Cl), а также для некоторых *бис*-тиоэфиров на основе других дитиолов наблюдается обычная для органических соединений раздельная или "конгломератоподобная" кристаллизация стереоизомеров.

Основное содержание диссертации изложено в следующих публикациях:

1. Kayumov, A. R. Inhibition of biofilm formation in *Bacillus subtilis* by new halogenated furanones / A. R. Kayumov, E. N. Khakimullina, I. S. Sharafutdinov, E. Y. Trizna, L. Z. Latypova, L. T. Hoang, A. B. Margulis, M. I. Bogachev, A. R. Kurbangalieva // The Journal of Antibiotics. – 2015. – V. 68. – № 5. – P. 297–301.
2. Хоанг, Л. Т. *Бис*-тиоэфиры на основе 3,4-дихлор-2(5*H*)-фуранонов и пропан-1,3-дитиола / Л. Т. Хоанг, А. Р. Курбангалиева, А. С. Ежова, Е. А. Бердников, Г. А. Чмутова // Бутлеровские сообщения. – 2015. – Т. 42. – № 4. – С. 33–40.
3. Хоанг, Л. Т. О новых продуктах реакции мукохлорной кислоты с этан-1,2-дитиолом в основной среде / Л. Т. Хоанг, А. Р. Курбангалиева, А. С. Ежова, О. А. Лодочникова, Г. А. Чмутова // Бутлеровские сообщения. – 2016. – Т. 45. – № 2. – С. 52–58.
4. Курбангалиева, А. Р. Первый пример синтеза *S,O*-макрогетероцикла на основе 2(5*H*)-фуранона и 2,2'-оксидиэтантола / А. Р. Курбангалиева, Л. Т. Хоанг, О. А. Лодочникова, М. Ю. Кузьмичева, А. Р. Прадипта, К. Танака, Г. А. Чмутова // Изв. АН, Сер. хим. – 2016. – № 5. – С. 1278–1284.

5. Хоанг, Л. Т. Синтез *бис*-тиоэфиров 2(5*H*)-фуранона и их реакции с дитиолами / Л. Т. Хоанг, Р. М. Хазиев, О. А. Лодочникова, Е. А. Бердников, А. Р. Курбангалиева // Новые направления в химии гетероциклических соединений: тезисы докладов III Международной научной конференции (Пятигорск, 17–21 сентября 2013). – 2013. – С. 219.
6. Хоанг, Л. Т. Взаимодействие 3,4-дихлор-2(5*H*)-фуранонов с серосодержащими бинуклеофильными реагентами // Л. Т. Хоанг, Р. М. Хазиев, А. Р. Зарипова, А. Р. Курбангалиева, Г. А. Чмутова // Успехи синтеза и комплексообразования: тезисы докладов III Всероссийской научной конференции (с международным участием), посвященной 55-летию Российского университета дружбы народов (Москва, 21–25 апреля 2014). – 2014. – С. 205.
7. Хоанг, Л. Т. *Бис*-тиоэфиры 2(5*H*)-фуранона в синтезе новых серосодержащих гетероциклов / Л. Т. Хоанг, Р. М. Хазиев, А. Р. Зарипова, О. А. Лодочникова, А. Р. Курбангалиева // Современные проблемы органической химии: тезисы докладов XVII молодежной школы-конференции по органической химии Уральского научного форума (Екатеринбург, 8–12 июня 2014). – 2014. – С. 87.
8. Зарипова, А. Р. Синтез и кристаллизация продуктов реакций 3,4-дихлор-2(5*H*)-фуранонов с фенилендиметантиолами / А. Р. Зарипова, Л. Т. Хоанг, О. А. Лодочникова, Е. А. Бердникова, Г. А. Чмутова, А. Р. Курбангалиева // Материалы и технологии XXI века: тезисы докладов Всероссийской школы-конференции студентов, аспирантов и молодых ученых (Казань, 11–12 декабря 2014). – 2014 – С. 238.
9. Кузьмичева, М. Ю. Реакции 3,4-дихлор-2(5*H*)-фуранонов с 2,2'-оксидиэтантантиолом / М. Ю. Кузьмичева, Л. Т. Хоанг, О. А. Лодочникова, Г. А. Чмутова, А. Р. Курбангалиева // Материалы и технологии XXI века: тезисы докладов Всероссийской школы-конференции студентов, аспирантов и молодых ученых (Казань, 11–12 декабря 2014). – 2014 – С. 264.
10. Хоанг, Л. Т. Серосодержащие бинуклеофильные реагенты в синтезе новых *S*-гетероциклов и тиамacroциклов на основе 2(5*H*)-фуранона / Л. Т. Хоанг, М. Кузьмичева, О. Лодочникова, Г. Чмутова, А. Курбангалиева // Актуальные проблемы органической химии – 2015: тезисы докладов Всероссийской молодежной научной школы-конференции. (Пос. Шерегеш, Кемеровская область, 21–27 марта 2015). – 2015. – С. 86.
11. Хоанг, Л. Т. Синтез и различный тип кристаллизации диастереомерных смесей продуктов реакций 3,4-дигалоген-2(5*H*)-фуранонов с 1,2-фенилендиметантиолом / Л. Т. Хоанг, А. Зарипова, О. Лодочникова, Г. Чмутова, А. Курбангалиева // Актуальные проблемы органической химии – 2015: тезисы докладов Всероссийской молодежной научной школы-конференции. (Пос. Шерегеш, Кемеровская область, 21–27 марта 2015). – 2015. – С. 184.
12. Курбангалиева, А. Р. Новые сернистые гетероциклы и тиамacroциклы на основе 3,4-дихлор-2(5*H*)-фуранонов и дитиолов / А. Р. Курбангалиева, Л. Т. Хоанг, О. А. Лодочникова, М. Ю. Кузьмичева, А. Р. Зарипова, Г. А. Чмутова // Book of abstracts of the International congress on heterocyclic chemistry “KOST–2015”. (Moscow, October 18–23, 2015). – 2015. – Р. 151.
13. Курбангалиева, А. Р. Новые сернистые гетероциклы и тиамacroциклы на основе 3,4-дихлор-2(5*H*)-фуранонов и дитиолов / А. Р. Курбангалиева, Л. Т. Хоанг, О. А. Лодочникова, М. Ю. Кузьмичева, А. Р. Зарипова, Г. А. Чмутова // Сборник тезисов IV Всероссийской конференции по органической химии. (Москва, 22–27 ноября 2015). – 2015. – С. 49.